

# HEMOFİLİ B VE KORONER ARTER HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİNDE MİYOKARDİYAL REVASKÜLARİZASYON (OLGU SUNUMU)

## *CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN A PATIENT WITH HEMOPHILIA B (CASE REPORT)*

**Dr. Mehmet BOĞA\***, **Dr. Tahir YAĞDI\***, **Dr. Berent DİŞÇİGİL\*\***, **Dr. Suat BÜKET\*\*\***

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR

\*\*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR

\*\*\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR

Adres: Doç. Dr. Suat BÜKET, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 35100, Bornova-İZMİR

### Özet

Koagülasyon defekti olan hastalarda açık kalp cerrahisi, peroperatuar dönemde bazı özel uygulamaları gerektirmektedir. Hemofili B'li, 70 yaşında aorta koroner bypass operasyonu geçirmiş bir olgu sunulmuştur. Hastaya, ameliyat öncesinden başlayarak, ameliyatı sırasında ve sonrasında kan düzeyleri bakılarak Faktör IX replasmanı yapılmıştır. Hasta, kanama sorunu olmadan taburcu edilmiştir. Hemofili B hastalarında aorta koroner bypass cerrahisi, gerekli zamanda ve yeterli kan düzeyi oluşturacak miktarda faktör IX replasmanı yapılarak güvenli gerçekleştirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili B, koagülasyon bozuklukları, koroner arter bypass cerrahisi, faktör IX

### Summary

Patients with coagulation disorder undergoing open heart surgery requires special management during perioperative period. A 70 year old hemophilia B patient who had coronary artery bypass grafting is reported. Factor IX were substituted according to the blood levels measured before the surgery, during and following the operation. Patient was discharged from the hospital without any hemothoracic complication. Coronary artery bypass grafting can be performed safely in hemophilia B patients by maintaining certain Factor IX levels. Keywords: Hemophilia B, coagulation disorders, coronary artery bypass surgery, factor IX

### Giriş

Hemofili B (Christmas hastalığı), faktör IX veya plazma tromboplastin komponenti (PTC) eksikliği nedeniyle oluşan bir koagülasyon defektidir. X'e bağlı resesif olarak kalıtılır (1). Hemofili A'ya göre çok daha seyrek görülür. Hemofili B'li hastalar belirgin bir aile öyküsü veremezler. Faktör IX ve/veya plazma tromboplastin düzeyleri ölçülerek kesin tanı konur. Faktör IX konsantrasyonunun hazırlanmasında geliştirilen tekniklerle bu faktörün etkinliği artırılmış ve hemofili B'li hastalarda kullanılarak kardiyopulmoner bypass (KPB) altında

koroner arter bypass cerrahisi daha güvenle uygulanabilmesi mümkün olmuştur (2,3). Bu yazıda 4'lü koroner bypass operasyonu olan hemofili B'li bir hasta sunulmuş, perioperatif dönemdeki kardiyak ve hematolojik izlem ve tedavinin nasıl sağlanacağı konusunda bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

### Olgu

70 yaşında erkek hasta, 1950 yılından beri ciddi hemofili B tanısı ile izlenmekte olan olgu unstable göğüs ağrısı ile kardiyoloji kliniğine yatırılmış. Hasta daha önce 6 kez üst gastrointestinal kanama ile hastaneye yatırılmış ve her defasında Faktör IX replasmanı uygulanmış. Fizik muayenede arteriyel kan basıncı yüksekliği (170/90 mmHg) dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. PA akciğer filminde kalp normal figürasyonundaydı. EKG'de sinüs ritmi (76/dk) ve V4, V5, V6'da T negatifliği mevcuttu. Rutin biokimya testleri normal sınırlarda idi. Periferik yaymada hafif anisotroz, mikrositoz ve hipokromi mevcuttu. Kanama zamanı 1 dk. 15 sn. pıhtılaşma zamanı 4 dk. 30 sn. INR 1.17, fibrinojen 512 mg/dL, protrombin zamanı 12 sn. protrombin aktivitesi %91 ve APTZ 50.85 (kontrol çalışmasında 31.4) s olarak bulundu. Koroner anjiyografi planlanan hastada bakılan Faktör IX seviyesinin %6 olması üzerine 4500 ünite işlemde bir saat önce yarım saat sürecek şekilde Faktör IX IV olarak verildi (Replenin flk, Sodhan). Anjiyografi sırasında ve sonrasında komplikasyon olmadı. Koroner anjiyografide sağ koroner arterde %8-90 diffüz, sol ana koroner arterde %70, sol ön inen arterde (LAD) %80, sirkumflex arterde %90 ve obtuse marginal (OM) dalda %80 darlık mevcuttu. Operasyondan önce verilecek olan Faktör IX miktarı hastadan bakılan F IX düzeyine göre hesaplandı. Faktör IX düzeyi operasyondan bir gün önce %10 (kontrol çalışmasında %60-150) olarak bulundu. Operasyon sırasında ve erken postoperatif dönemde faktör IX düzeyinin %90 civarında tutulması amaçlandı. Hastaya verilecek olan Faktör IX düzeyi aşağıdaki formüle göre hesaplandı (2):

*Verilen faktör IX düzeyi (Ünite) = (İstenilen faktör düzeyi – ölçülen faktör düzeyi) x plazma volümü (40 mg/kg x vücut ağırlığı) x 2.*

Buna göre başlangıç dozu hesaplandı:

Verilecek faktör IX düzeyi =  $0.90 - 0.10 \times 40 \times 78 \times 2 = 4992$

Ünite Operasyondan 1 gün önce gece 1000 Ü, operasyon sabahı 4000 Ü ve postop dönemde de günlük Faktör IX düzeyi bakılarak replasman protokolü düzenlendi. Faktör IX düzeyi pompa öncesi ölçüldü ve %80-90 olarak bulundu. Pompa sonrası ölçülen değer ise %84.4 idi. Median sternotomi yapıldı, greft olarak safen ven ve sol internal mammarian arter (LİMA) hazırlandı. Standart kanülasyon işlemleri uygulandıktan sonra 28 °C'deki orta derecede hipotermi altında, membran oksijenatör ve roller pompa başı kullanılarak kardiyopulmoner bypass'a (KBP) girildi. KPB öncesinde aktive edilmiş koagülasyon zamanı 480 s. üzerinde olacak şekilde sistemik heparinizasyon uygulandı. Prime solüsyonuna Faktör IX ilave edilmedi. Kalp eksternal olarak +4 °C'de izotonik sodyum klorür solüsyonu ile soğutulmuş topikal hipotermi uygulandı. Miyokard korunması için intermittant hiperpotasemik kan kardiyoplejisi kullanıldı. Ortalama arter basıncı 65 mmHg civarında olacak şekilde pompa akımı ayarlandı ( $2.0 - 2.5 \text{ L.m}^{-2}.\text{min}^{-1}$ ). Hastaya LİMA LAD'ye, safen ven sağ koroner artere, OM 1'e ve OM 2'ye ayrı ayrı anastomoz edildi. Pompa çıkışında heparin protamin ile rutin protokole uygun olarak nötralize edildi. Postoperatif dönemde kan transfüzyonuna gerek duyulmadı. Bir ünite taze donmuş plazma ve 1500 cc. %5 dextroz verildi. Postoperatif 0. gün hastanın toplam 350 cc drenajı oldu. Postoperatif 1. günde drenajı çekildi ve hasta servise nakledildi. Ölçülen Faktör IX replasmanı sonrası alınan ölçümlerde faktör düzeyi; 1. gün %90, 2. gün %82, 3. gün %65.4, 4. gün %55 ve 5. gün %40 olarak bulundu.

Postoperatif 4. gün sabah hastada distansiyon, bulantı, kusma ve karın ağrısı olması üzerine ağızdan beslenme kesildi, nazogastrik dekompresyon uygulandı ve 1000 cc.'ilk nazogastrik drenajı sağlandı. İlk anda gönderilen kan amilazı 329 Ü/L, idrar amilazı 980 Ü/L, Ca 7.8 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4 mEq/L, SGOT 35 Ü ve SGPT 24 Ü bulundu. Çekilen batın USG ve BT'de patoloji saptanmadı. Bu bulgular ile hasta izleme alındı. Postoperatif 8. günden itibaren kan ve idrar amilazları progresif olarak düşmeye başladı. Semptomlar nazogastrik dekompresyonla birlikte geriledi ve 4 gün sonra hasta ağızdan beslenmeye geçti. Postoperatif 10. günde hasta şifa ile taburcu edildi. Hastaya antiagregan olarak asetil salisilik asit 0.1 gr., kalsiyum kanal blokeri ve oral nitrat preparatları verildi. Postoperatif 1., 6. ve 12. ayda yapılan kontrollerde hasta Kanada sınıflamasına göre anjinal class I ve fonksiyonel sınıf olarak NYHA I'de idi. Faktör düzeyleri %9-12 arasında idi. Herhangi bir hemorajik, ya da trombotik bir komplikasyon görülmedi.

## Tartışma

Hemofili B'li hastaların tedavisinde son yıllarda elde edilen gelişmelerle bu hastaların yaşam süreleri artmıştır.

Koroner arter hastalığı ve hemofili B birlikteliği son derece nadir gözlenen bir durumdur. Bu hastalara uygulanacak olan

cerrahi tedavi öncesinde ve sonrasında eksi olan faktörün yerine konulması gerekmektedir. Literatürde koroner arter bypass cerrahisi uygulanan az sayıda hemofili B hastası mevcuttur (2-9). Plazmayı bir tarafa bırakırsak bu hastalarda ilk kullanılan preparat protrombin kompleksi konsantresidir (PCC) ve 1960'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (10). Ancak PCC hiperkoagülabilitateye yol açabilmektedir. Tedavi sonucunda Faktör IX preparatları kullanılmaya başlanmıştır (11). Böylece daha önce sık görülen infektif komplikasyonlar azalmıştır. Bu gelişmeler sonucundamajor cerrahi girişim yapılacak hemofili hastalarda faktör preparatları kolay elde edilebilmesine rağmen özellikle açık kalp cerrahisi olacak hastaların operasyon öncesi ciddi bir hazırlık safhası geçirmesi gerekmektedir. Hastayı operasyona hazırlarken rutin kanın biyokimyasal incelemeleri yanında ayrıntılı hematolojik tetkikleri yapılmalıdır. Operasyon öncesinden başlayarak kanda faktör düzeyleri, APT Z, fibrinojen, protrombin zamanı, kanama ve pıhtılaşma zamanı, trombosit fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri, fibrin yıkım ürünleri (FDP), retikülosit sayısı gibi günlük kan tetkiklerinin yapılması gerekir. Hastamızda hesaplanan faktör IX ihtiyacı ortalama faktör düzeyi normalin %90'a yakın olacak şekilde İV infüzyon olarak operasyondan 1 gün önce verilmiş, operasyonu takip eden günlerde doz azaltılarak verilmiştir. Faktör düzeylerine göre replasman yaparken özellikle koroner bypass yapılan olgularda tromboz riski unutulmamalıdır. Bu nedenle bazı araştırmacılar faktör düzeylerini normalin %80-90 dolayında tutmayı yeterli bulduklarını hatta %50-60 olan hastalara yalnızca taze donmuş plazma vererek operasyonun yapılabileceğini bildirmişlerdir. Böylece doğabilecek tromboembolik olayları minimuma indirgeneceğini iddia etmişlerdir (2). Hastamızda faktör replasmanları sırasında oluşabilecek dissemine intravasküler koagülasyonu önlemek için pompa süreci dışında heparin kullanılmamıştır. Bazı araştırmacılar rekombinant faktör IX'un tromboz riski oluşturmadığını ve kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda ek olarak bir izin analogu olan ε-aminocaproic acid gibi antifibrinolitik ajanların postoperatif kanamayı azaltmak için kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (9). Sentetik antifibrinolitiklere alternatif olarak serin proteaz inhibitörü olan aprotinin öneren çalışmalar da mevcuttur. Olgumuzda faktör IX'a ek olarak aprotinin ya da sentetik antifibrinolitik ajan kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır. Kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda hydroxyethyl starch gibi plazma volüm genişletici kolloidlerin kullanılması önerilmemektedir (12).

Olgumuza postoperatif dönemde taze donmuş plazma dışında kan ürünü verilmemiştir.

Operasyonun 2. gününden sonra faktör düzeyinin %40-60 dolaylarında olması yeterli bulunmuştur. Bundan sonraki günlerde yara iyileşmesi ile birlikte düzeyin daha da düşmesinde sakınca görülmemiştir. Bu nedenle her geçen gün doz azaltılarak verilmiştir.

Operasyon sırasında titizlikle uyulması gereken önemli bir nokta da kanamaya eğilimli olan bu hastalarda gereksiz doku travmasından kaçınmaktır. Hemofili hastalara uygulanan ilk koroner bypass operasyonlarında LİMA'nın kullanımından kaçınılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar LİMA kullanımının

erken ve geç dönemde sürvi üzerine olumlu etkisini kanıtlamıştır (13).

İdeal bir greftte olması gereken; iskemik miyokardın metabolik ihtiyacını istirahatte ve egzersizde karşılama, kısa ve uzun dönemde intimal hiperplazi ve aterosklerotik daralmanın çok az olması ve median sternotomi insizyonu ile ulaşılabilir olması gibi özelliklere sahip olduğu için olgumuzda dikkatli bir şekilde LİMA prepare edilmiş ve miyokardiyal revaskülarizasyonda kullanılmıştır.

Hemofilili hastalarda koagülasyonda defekt olmasına rağmen koroner arter hastalığı riski unutulmamalıdır. Bu nedenle bu tür hastaların kendilerini risk faktörlerinden koruması gerekir. Hemofilili B'li koroner arter hastası sayısının son derece az olduğu dikkate alınırsa bu hastalara uygulanacak oldukça güçtür. Bu hasta grubunda operasyon öncesinde ve sonrasında kardiyolog, cerrah, hematolog ve anesteziyoloğun katıldığı koordine bir ekip çalışması ile açık kalp operasyonlarının güvenli olarak yapılacağı görüşündeyiz.

## Kaynaklar

1. Biggs R, Douglas AS, MacFarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C: Christmas disease. A condition previously mistaken for hemophilia. *Br Med J* 1952;2:1378-82.
2. Tourbaf KD, Bettigole RE, Zizzi JA, Subramanian S, Andersen MN. Coronary bypass in a patient with hemophilia B, or Christmas disease. Case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:562-9.
3. Vander Woude JC, Milam JD, Walker WE, Houchin DP, Weiland AP, Cooley DA. Cardiovascular surgery in patients with congenital plasma coagulopathies. *Ann Thorac Surg* 1988;46:283-8.
4. Wilson CJ, Frankville D, Robinson B, Koch F, Lake CL. Perioperative management of coronary artery bypass surgery in a patient with factor IX deficiency. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:160-2.
5. Scharfman WB, Rauch AE, Ferraris V, Burkart PT. Treatment of a patient with factor IX deficiency (hemophilia B) with coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:765-6.
6. Dimitrova A, Tsarianski G, Aleksandrov V, Kereshka P, Nachev G, Chirkov A. Hemophilia B and aortocoronary bypass. *Khirurgia* 1995;48:76-9.
7. Palanzo DA, Sadr FS. Coronary artery bypass grafting in a patient with haemophilia B. *Perfusion* 1995;10:265-70.
8. Bukowski JG, De Brux JL, Ganascia B, Cottineau C, Jacob JP. Coronary artery bypass with extracorporeal circulation in a patient with hemophilia B. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:304-6.
9. Donahue BS, Emerson CW, Slaughter TF. Elective and emergency cardiac surgery on a patient with hemophilia B. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:92-7.
10. McLoughlin TM, Greulich PE. Preexisting hemostatic defects and bleeding disorders, in Lake CI, Moore RA (eds): *Blood: Hemostasis, Transfusion, and Alternatives in the Perioperative Period*. New York, NY, Raven, 1995;25-70.
11. White GC II, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 1997;78:261-5.
12. Smith CR. Aprotinine versus lysine analogues: The debate continues. *Ann Thorac Surg* 1998;65:2-8.
13. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.